

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-112560

⑬ Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)5月14日

A 61 L 33/00

Z

6971-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 抗血栓性材料

⑯ 特 願 平1-250523

⑰ 出 願 平1(1989)9月28日

特許法第30条第1項適用 1989年8月25日、「第27回日本人工臓器学会大会予稿集」に発表

⑱ 発 明 者	鈴 木	嘉 昭	東京都品川区北品川6丁目7番35号	ソニー株式会社内
⑱ 発 明 者	日 下 部	正 宏	東京都品川区北品川6丁目7番35号	ソニー株式会社内
⑱ 発 明 者	岩 木	正 哉	埼玉県和光市広沢2番1号	理化学研究所内
⑱ 発 明 者	日 下 部	き よ 子	東京都新宿区河田町8-1	東京女子医科大学内
⑲ 出 願 人	ソ ー ニ ー 株 式 会 社		東京都品川区北品川6丁目7番35号	
⑲ 出 願 人	理 化 学 研 究 所		埼玉県和光市広沢2番1号	
⑲ 代 理 人	弁 理 士 小 池 晃		外2名	

明細書

1. 発明の名称

抗血栓性材料

2. 特許請求の範囲

イオン注入により表面改質されたことを特徴とする抗血栓性材料。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、人工血管等の人工生体材料や血液と接触する医療器具等に使用される抗血栓性材料に関するものである。

(従来技術)

近年、医療技術の進歩に伴って、生体の機能に近い人工臓器の開発等が進められており、人体からの血液を一時的に流すような医用装置(例えば人工透析装置等)や人体内で置き換えられる人工器官(例えば人工血管、人工心臓等)が使用され

るようになってきている。

この種の医用装置、人工器官等においては、生体適合性が問題であり、特に血液と直接接触する部分においては抗血栓性が要求される。かかる部分に使用される人工材料の抗血栓性が悪いと、血小板が集積して血液が凝固し、血液のかたまり、すなわち血栓を形成する。血栓は血液の流れを阻止し、あるいは血流とともに移動して脳血栓症や心筋梗塞症、肺梗塞症等を引き起こす虞れがあり、したがって前記血栓の形成は人体にとって重大な危機を招くことになる。

このような状況から、各方面で抗血栓性材料が開発されており、例えば

①ポリウレタンとシリコンのブロックポリマー

②ヘパリン化高分子材料

③ヒドロキシエチルメタクリレートとスチレンのブロックポリマー

④ウロキナーゼ固定化高分子材料

⑤プラズマ処理高分子材料

等が知られている。

(発明が解決しようとする課題)

しかしながら、これらのうち①ないし④は、化学的合成によるもので、合成のための材料の精製や分離等、様々な過程を経る必要があり、生産性や設備投資、価格等の点で不利である。

一方、⑤は物理的手法によるもので、比較的簡単な処理方法と云えるが、処理面が均一でないという欠点がある。

このように、従来の抗血栓性材料では、製造工程が複雑であったり、均一な品質のものを得ることが難しい等の問題を残しており、その改善が望まれる。

そこで本発明は、かかる従来の実情に鑑みて提案されたものであって、簡単な手法によって製造することができ、しかも優れた抗血栓性を発揮する抗血栓性材料を提供することを目的とする。

(課題を解決するための手段)

本発明者等は、前述の目的を達成せんものと長期に亘り鋭意研究を重ねた。その結果、イオン注

入は、イオンビームの照射による人工材料(例えばシリコン)表面への種々の官能基の導入が考えられる。下記の第1表は、イオン注入後にシリコンに生成する官能基の種類を示す。ここで、いずれのイオン種の注入によってもOH基が生成するが、これが抗血栓性に直接結びつくか否かは不明である。

その他、注入元素のドーピング効果も挙げられるが、結果的には前記表面官能基の導入とドーピング効果の両者の相乗効果によるものと推定される。

第1表

イオン種	導入される官能基
H ⁺	SiOH ₂
He ⁺	SiOH ₂ , SiH
C ⁺	SiOH ₂ , SiH, >C=O
N ⁺	SiOH ₂ , SiH, 7ミ>
O ⁺	SiOH ₂ , SiH, >C=O
Ne ⁺	SiOH ₂ , SiH
Na ⁺	SiOH ₂ , SiH, CH ₃ 1560cm ⁻¹
N ₂ ⁺	SiOH ₂ , SiH, CH ₃ 7ミ>
O ₂ ⁺	SiOH ₂ , SiH, CH ₃ >C=O
K ⁺	SiOH ₂ , CH ₃ 1560cm ⁻¹
Ar ⁺	SiOH ₂ , SiH, CH ₃

入が抗血栓性を改善するうえで非常に有効であるとの結論を得た。

本発明の抗血栓性材料は、このような知見に基づいて完成されたもので、イオン注入により表面改質されたことを特徴とするものである。

本発明が適用される人工材料としては、如何なる種類のものであってもよいが、高分子材料、特にシリコン材料が好適であり、かかるシリコン材料にイオン注入して表面改質することで血液適合性に優れた抗血栓性材料を得ることができる。

イオン注入するイオン種としては、O₂⁺やH⁺、N₂⁺が好適であるが、He⁺、C⁺、N⁺、O⁺、Ne⁺、Na⁺、Ar⁺、K⁺等も効果が期待される。

イオンの注入量や加速エネルギー等は、用途やイオン種等に応じて適宜選定すればよいが、通常は前者は1×10¹²～3×10¹⁷cm⁻²程度に、後者は数十～数百keV程度に設定される。

(作用)

イオン注入により抗血栓性が向上する原因とし

(実施例)

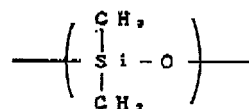
以下、本発明を具体的な実験結果に基づいて説明する。

本実験では、イオン注入法を用いてH⁺、O₂⁺、N₂⁺を医用シリコンに注入し血液適合性試験を行った。

<試料>

イオン注入により改質する材料として、医療用シリコンシート(東芝シリコン社製)を用いた。

このシリコンシートを構成するポリマーは、下記にその構造を示す通り主鎖にシロキサン結合(Si-O)を、側鎖にメチル基(CH₃)を有するポリマーである。



<イオン注入>

理化学研究所200kVイオン注入装置により、H⁺、O₂⁺、N₂⁺を加速エネルギー150keVで

イオン注入した。イオン注入は室温で行い、イオンビーム電流は、試料の温度上昇を防ぐため $1 \mu A/cm^2$ 以下とした。注入量は、イオン種が H^+ である場合には $2 \times 10^{17} cm^{-2}$ 、イオン種が O_2^+ 、 N_2^+ である場合には $1 \times 10^{17} cm^{-2}$ とした。

<イオン注入試料の化学的特性>

イオンビーム照射された試料は様々な物理化学的变化を生ずる。ここでは、イオン注入試料の物理・化学的評価として、フーリエ変換赤外分光全反射法 (FT-IR-ATR) による表面官能基、並びにメチル基及びシロキサン結合の分解量の測定を行った。

第1図に、未注入試料及びイオン注入試料の波数 $1300 \sim 4000 cm^{-1}$ における FT-IR-ATR 拡大スペクトルを示す。

この第1図からも明らかなように、イオン注入後の試料表面には種々の官能基の生成が観測された。特に、 H^+ 注入では OH 、 N_2^+ 注入では OH 、 SiH 、 CH_3 、アミン、 O_2^+ 注入では OH 、 CH_3 、 SiH 、カルボニル基が生成され、 N_2^+ 注入での

アミン及び O_2^+ 注入でのカルボニル基の生成が特徴的であった。

<イオン注入試料の抗血栓性評価>

実験動物にはラットを用いた。ラットに麻酔下にて放射性同位元素 (^{111}I ノートロボロン) により標識した血小板を脾臓より投与した後、総動脈よりイオン注入試料を上行大静脈中に挿入し、2日間留置した。

その後、ヘパリンを投与して脱血死させ、イオン注入試料及び主臓器を摘出した。これら試料並びに主臓器について、シンチレーションカウンタにて放射活性 (血液とのカウント比 (単位重量当たり)) を測定し、血小板の集積 (血栓の形成) を観察した。なお、 ^{111}I ノートロボロンによるラット血小板の標識は、デワンジー (Dewanjee) の方法に従い行った。

第2図(A)及び第2図(B)に未留置、未注入試料留置及びイオン注入試料留置ラットにおける

^{111}I ノートロボロン-血小板の試料及び各臓器の血液に対するカウント比を示す。

試料未留置ラットに比べ、未注入試料留置ラットでは、上行大静脈、心臓、試料、腎臓、肝臓への集積が顕著な増加を示した。

これに対して、イオン注入試料のうち H^+ 注入試料留置ラットでは、試料表面への集積は著しく減少し、また上行大静脈、心臓、腎臓、肝臓でも減少傾向を示した。

N_2^+ 注入試料留置ラットでは、上行大静脈、試料、心臓、腎臓、肝臓で減少を示し、 O_2^+ 注入試料留置ラットでは、試料及び上行大静脈で著しく減少し心臓、腎臓、肝臓で減少していた。

これらより、イオン注入試料では、血小板の集積の抑制に関して試料表面で著しく減少する場合 (H^+) と、試料及び上行大静脈で著しく減少する場合 (O_2^+) という2つの傾向が現れるのが観測された。試料表面で減少する場合は心臓、腎臓、肝臓でも減少する傾向にあり、試料、上行大静脈で減少する場合も同様に主臓器で減少を示す。

人工材料の留置による生体への影響として、人工材料そのものへの血栓の形成と、網内系臓器へ

の血小板の集積がある。 H^+ 注入では、特に試料表面での血栓が抑制され血管壁に血小板が集積するが、 N_2^+ 注入試料と比較すると血管壁への血小板の集積が同程度であるのに対し肝臓への集積が少ないことから、試料との接触による血小板の損傷が少ないために網内系臓器に対する集積が軽減されたものと思われる。また、試料表面での血小板の集積の抑制が大きいほど、肝臓への集積の抑制が大きい結果となり、血小板の損傷への影響も軽減すると思われる。本実験で用いたイオン種では、 O_2^+ が血小板の集積に最も効果的であった。

(発明の効果)

以上の説明からも明らかなように、本発明の抗血栓性材料は、優れた血液適合性を有し、脾臓、腎臓、肝臓等への影響も少ない。これは血小板の生体内での損傷が減少していることを意味し、生体系を乱さないという点で重要である。

また、本発明の抗血栓性材料は、化学的合成と異なり非熱平衡下での表面処理技術によって製造

されるため、複雑な工程が不要で生産性の点でも有利である。

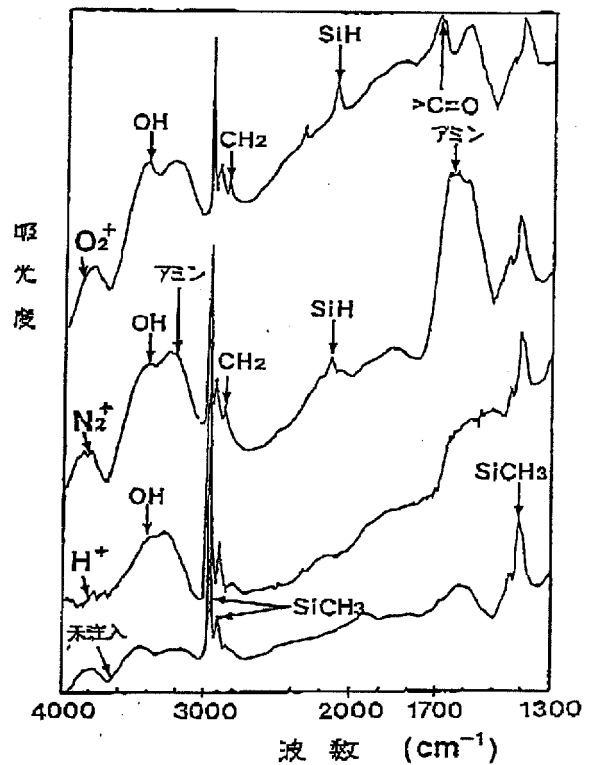
さらに、プラズマ処理に比べてイオンビームと固体のみの相互作用によっているので効果が直接的であり、処理面の均一性や制御性等もプラズマ処理の場合に比べて優れている。

従来より抗血栓性材料は種々提案されているが、本発明は表面改質であるので製造上簡単であり、例えば現存する医療器具に適用することで抗血栓性を向上することができるというメリットもある。

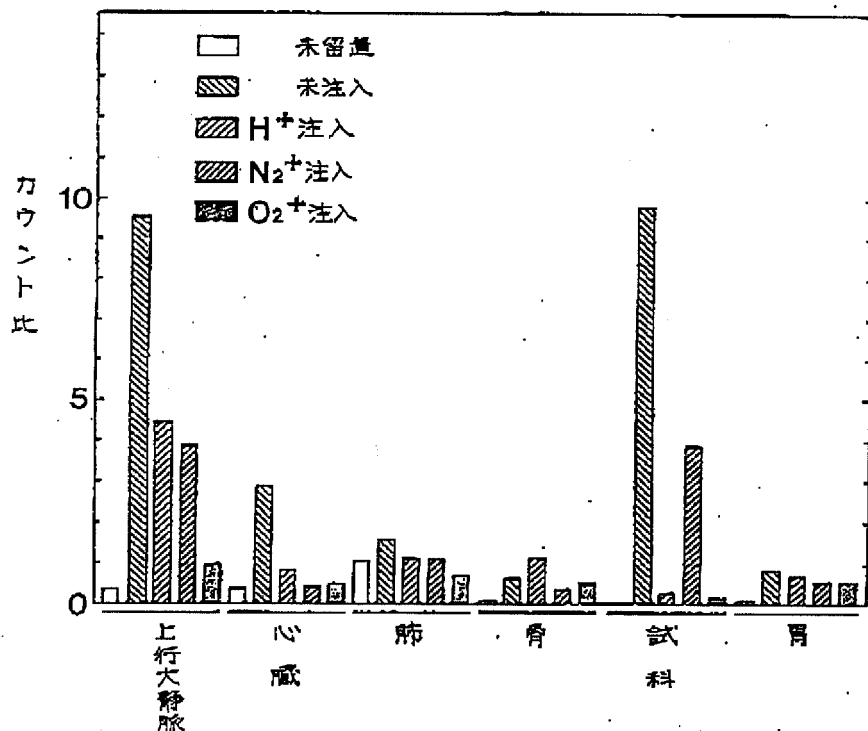
4. 図面の簡単な説明

第1図はイオン注入されたシリコン表面のFT-IR-ATR スペクトルを示す特性図である。

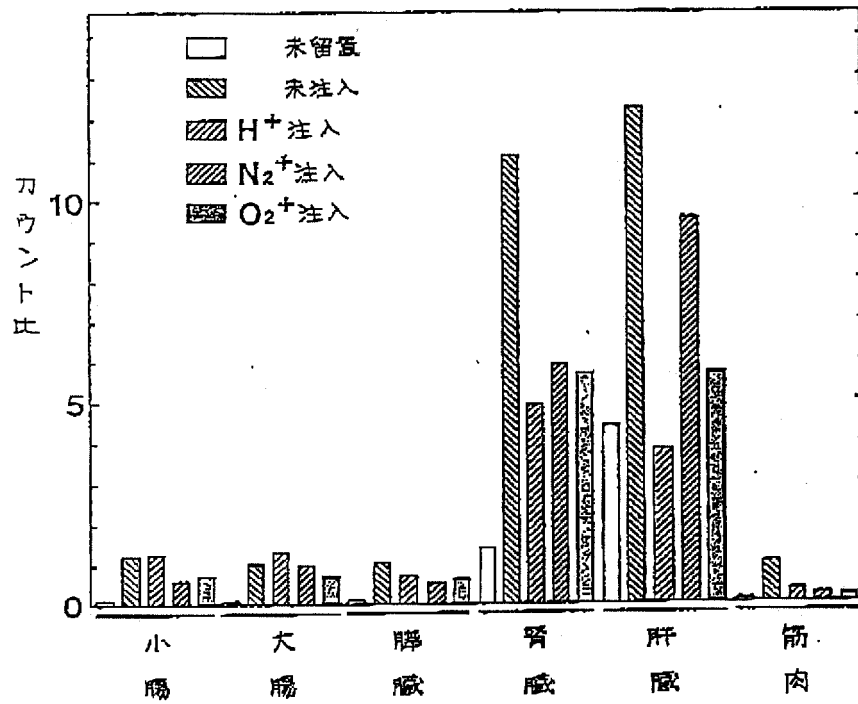
第2図(A)及び第2図(B)はイオン注入試料を留置したラットの主臓器及び試料における血小板の凝集度をシンチレーションカウンターによるカウント比として示すグラフである。



第1図



第2図(A)



第 2 図 (B)